

5/12/13

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



09/025,690



Bescheinigung

Die Dr. Karl Thomae GmbH in Biberach/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Disubstituierte bicyclische Heterocyclen, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel"

am 18. Februar 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 18. November 1997

Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag

Joost

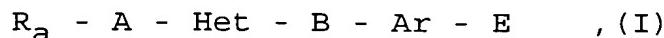
Aktenzeichen: 197 06 229.6

DR. KARL THOMAE GMBH
D-88397 BIBERACH

Case 5/1213-FL

Disubstituierte bicyclische Heterocyclen, ihre Herstellung und
ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue disubstituierte
bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren
Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit
anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wert-
volle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E
eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte
zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen For-
mel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen For-
mel I, in denen E eine $R_b\text{NH-C(=NH)}$ -Gruppe darstellt, sowie de-
ren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharma-
kologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hem-
mende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Ver-
bindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstel-
lung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthalten-
de Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

A eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder
mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff-

oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR₁-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe darstellt,

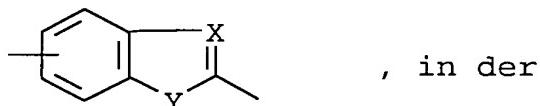
E eine Cyano- oder R_bNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

XI e die gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thiénylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



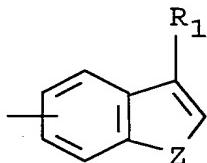
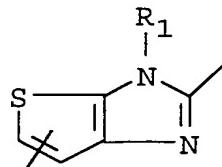
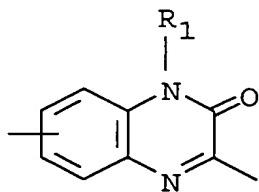
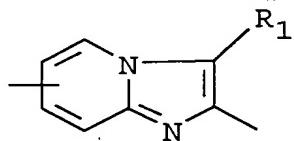
X ein Stickstoffatom und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom, wobei zusätzlich eine oder zwei nichtangulare Methingruppen in dem Phenylteil des vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclus jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

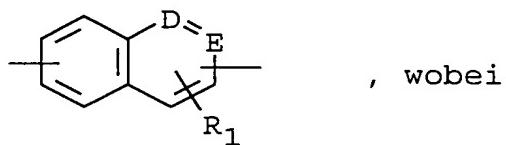
oder X eine gegebenenfalls durch den Rest R₁ substituierte Methingruppe, wobei R₁ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

Y ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

oder Het eine Gruppe der Formeln



oder



, wobei

R₁ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

einer der Reste D oder E ein Stickstoffatom und der andere der Reste D oder E eine Methingruppe darstellen,

und R_a eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei die

C_{1-3} -Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann,

oder eine R_2NR_3 -Gruppe, in der

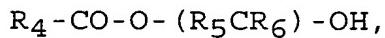
R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Phenyl-, Carboxy-, C_{1-6} -Alkyloxycarbonyl-, Benzyl-oxycarbonyl- oder 1H-Tetrazolylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Hydroxygruppe substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe, wobei das zum benachbarten Stickstoffatom stehende α -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, und

R_3 eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine C_{3-6} -Alkenyl- oder Alkinylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der R_2NR_3 -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Benzyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Imidazolyl- oder Piperidinylgruppe oder

R_2 und R_3 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxymethyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C_{1-6} -Alkanol, ein Phenyl- C_{1-3} -alkanol, ein C_{3-9} -Cycloalkanol, wobei ein C_{5-8} -Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein

C₅-8-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁-3-Alkyl-, Phenyl-C₁-3-alkyl-, Phenyl-C₁-3-alkoxycarbonyl- oder C₂-6-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁-3-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄-7-Cycloalkenol, ein C₃-5-Alkenol, ein Phenyl-C₃-5-alkenol, ein C₃-5-Alkinol oder Phenyl-C₃-5-alquinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃-8-Cycloalkyl-C₁-3-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁-3-Alkylgruppen, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R₄ eine C₁-8-Alkyl-, C₅-7-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁-3-alkylgruppe,

R₅ ein Wasserstoffatom, eine C₁-3-Alkyl-, C₅-7-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-3-Alkylgruppe darstellen,

oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁-16-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁-16-Alkoxy carbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-

oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R₄CO-O-(R₅CR₆)-O-CO-Gruppe, in der R₄ bis R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl-, Alkoxy- und Alkanoylteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR₁-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe darstellt,

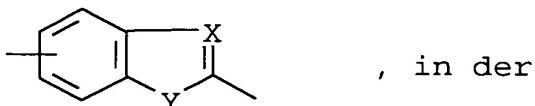
E eine R_bNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



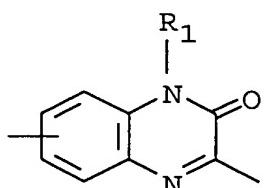
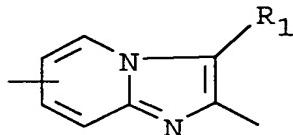
X ein Stickstoffatom und

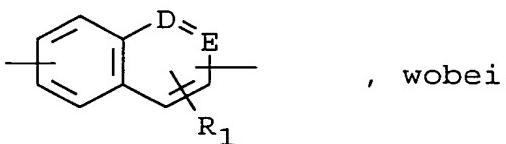
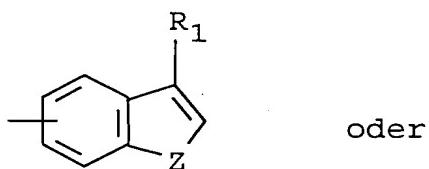
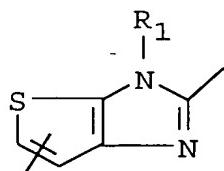
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom, wobei zusätzlich eine oder zwei nichtangulare Methingruppen in dem Phenylteil des vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclus jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

oder X eine gegebenenfalls durch den Rest R₁ substituierte Methingruppe, wobei R₁ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

Y ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

oder Het eine Gruppe der Formeln





R₁ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

einer der Reste D oder E ein Stickstoffatom und der andere der Reste D oder E eine Methingruppe darstellen,

und R_a eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann,

oder eine R₂NR₃-Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₆-Alkyloxycarbonyl-, Benzyl-oxycarbonyl- oder 1H-Tetrazolylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Hydroxygruppe substituierte C₂₋₄-Alkylgruppe, wobei das zum benachbarten Stickstoffatom stehende α-Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, und

R_3 eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine C_{3-6} -Alkenyl- oder Alkinylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der R_2NR_3 -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Benzyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Imidazolyl- oder Piperidinylgruppe oder

R_2 und R_3 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxymethyl- oder C_{1-4} -Alkoxycarbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoffatom oder durch eine $-NR_1$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R_1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

E eine $R_bNH-C(=NH)-$ Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituierte p-Phenylengruppe oder eine 2,5-Thienylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



, in der

X ein Stickstoffatom und

Y ein Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

und R_a eine R₂NR₃-Gruppe, in der

R₂ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert ist, und

R₃ eine Phenyl- oder Pyridylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Carbonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoffatom oder durch eine -NR₁-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

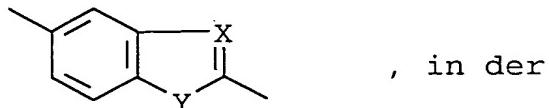
R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

E eine R_bNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C_{1-12} -Alkoxy carbonyl-, Benzoyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituierte p-Phenylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



, in der

X ein Stickstoffatom und

Y ein Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

und R_a eine R_2NR_3 -Gruppe, in der

R_2 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-6} -Alkoxy carbonylgruppe substituiert ist, und

R_3 eine Phenyl- oder 2-Pyridylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Beispielsweise seien als besonders bevorzugte Verbindungen folgende erwähnt:

(a) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-carboxyethyl)-amid,

(b) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid,

(c) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid,

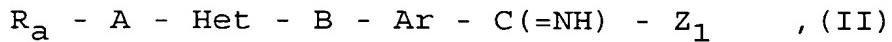
- (d) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (e) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (f) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (g) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (h) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (i) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (j) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (k) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (l) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid und
- (m) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

deren C₁₋₆-Alkylester, deren N-Hydroxy-, N-Benzoyl-, N-(C₁₋₉-Alkoxycarbonyl)- und N-(Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl)-amidino-Derivate, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine $R_bNH-C(=NH)_2$ -Gruppe bedeutet, in der R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Ar, Het und R_a wie eingangs definiert sind und Z_1 eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_b' ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt.

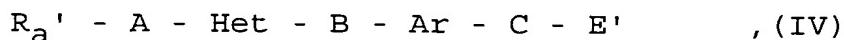
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt, mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder

Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxonium-salz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßig-gerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylform-amid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschlie-ßender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entspre-chenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R_a -A-Gruppe und E mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß die R_a -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder die R_a -A-Gruppe wie eingangs erwähnt definiert ist und E eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt oder die R_a -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Ar und Het wie eingangs definiert sind und die R_a' -A-Gruppe und E' die für die R_a -A-Gruppe und E eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß die R_a' -A-Gruppe eine durch Hydrolse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder E' eine durch Hydrolse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt und die R_a' -A-Gruppe die für die R_a -A-Gruppe eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder die R_a' -A-Gruppe eine durch Hydrolse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E' eine durch Hydrolse, Behan-

dehn mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt,

mittels Hydrolse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der die $R_a\text{-A}$ -Gruppe und E mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß die $R_a\text{-A}$ -Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder die $R_a\text{-A}$ -Gruppe die eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und E eine $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe darstellt oder die $R_a\text{-A}$ -Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E eine $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe darstellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/-Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Tem-

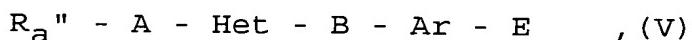
peraturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält die R_a' -A-Gruppe und/oder E' in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxy-carbonylygruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält die R_a' -A-Gruppe und/oder E' in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R_a -A-Gruppe eine der bei der Definition der R_a -A-Gruppe eingangs erwähnten Estergruppen enthält:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, E, Ar und Het wie eingangs definiert sind und
 R_a'' -A-Gruppe die für die R_a -A-Gruppe eingangs erwähnten
Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß die R_a'' -A-Gruppe eine
Carboxylgruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine
entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit
einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R_7 der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo
abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R_6 -CO-O-(R_5CR_6)-Gruppe für
ein Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_8 der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo
abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R_6 -CO-O-(R_5CR_6)-Gruppe für
ein Carboxylgruppe und

Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-
oder Bromatom, darstellen.

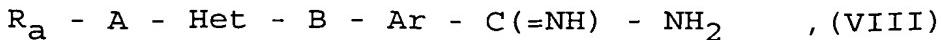
Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel VI wird
zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelge-
misch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetra-
hydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise
jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel VI, gegebenen-
falls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart
eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlor-
ameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan,
Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfon-
säure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexyl-
carbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid,

N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azo-dicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a, A, Het, B und Ar wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

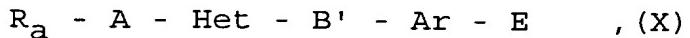
R₅ einen in vivo abspaltbaren Rest und
Z₂ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B.
ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, in der Z₂ eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, E, Ar, Het und R_a wie eingangs definiert sind und B' eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Sulfenyl- oder Sulfinylgruppe ersetzt ist, darstellt.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Eisessig, Eisessig/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, und je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

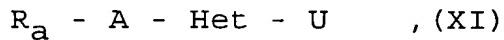
Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Sulfenylverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C. So erhält man beispielsweise bei der Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfenylverbindung vorzugsweise in Methylenchlorid durch Behandlung mit einer entsprechenden Menge von m-Chlorperbenzoësäure bei Temperaturen zwischen 20°C und der Rückflußtem-

peratur des Reaktionsgemisches eine entsprechende Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I, welche noch eine geringe Menge an der entsprechenden Sulfinylverbindung enthalten kann.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR₁-Gruppe ersetzt ist, darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



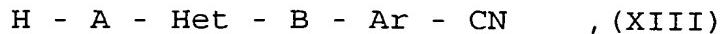
in denen

R_a, A, Ar und Het wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste U oder V eine HO-, HS-, HOSO-, HOSO₂- oder HNR₁-Gruppe und der andere der Reste eine Z₃CH₂-Gruppe darstellen, wobei R₁ wie eingangs definiert ist und Z₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

g. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und R_a eine R₂NR₃-Gruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Het und Ar wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

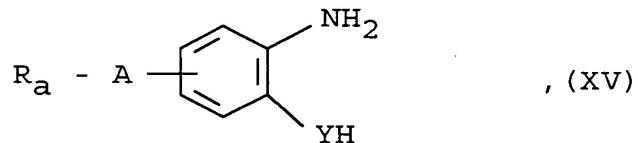
R_2 und R_3 wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XIII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel III gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XIII wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Amin der allgemeinen Formel XIV wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

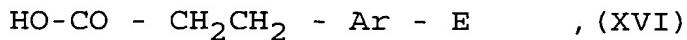
h. Zur Herstellung einer Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl- oder Benzoxazolylverbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Ethylengruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , A und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar und E wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameissensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid,

Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxybenztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XVI wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Amin der allgemeinen Formel XV wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Ether oder Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril oder Acetonitril-/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure

wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVI, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils, welches seinerseits zweckmäßigerweise gemäß den Verfahren f bis h erhalten wird, mit einem entsprechenden Thio- oder Alkohol in Gegenwart von Chlor- oder Bromwasserstoff.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln IV, V, VIII und X erhält man zweckmäßigerweise gemäß den Verfahren a und f bis h.

Eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XI, in der U eine Halogenmethylgruppe darstellt, erhält man zweckmäßigerweise durch Ringschluß eines entsprechenden Esters, der in o-Stellung durch ein geeignetes Halogenatom und eine Methoxyacetamidogruppe substituiert ist, zu einer entsprechenden bicyclischen 2-Alkoxymethylverbindung, gegebenenfalls anschließende Hydrolyse und gegebenenfalls anschließende Amidierung einer so erhaltenen Carbonsäure mit einem entsprechenden Amin, Überführung der so erhaltenen Alkoxymethylverbindung in die entsprechende Halogenmethylverbindung, welche erforderlichenfalls anschließend mittels einer entsprechenden Verbindung in die gewünschte Verbindung übergeführt werden kann. Führt man hierbei den Ringschluß mit einem geeigneten Kohlensäurederivat durch, so erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XI, in der U eine Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppe darstellt.

Eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XIII erhält man durch Ringschluß eines entsprechenden o-disubstituierten Esters, anschließende Verseifung des so erhaltenen Esters und anschließende Amidierung der so erhaltenen Carbonsäure mit einem entsprechenden Amin.

Ferner kann ein durch Ringschluß erhaltenes in 5-Stellung durch eine Methylgruppe substituiertes Imidazo-pyridin über das entsprechende N-Oxid in die entsprechende Hydroxymethylverbindung übergeführt werden, welche mittels Oxidation in die gewünschte Carbonsäure der allgemeinen Formel XIII überführt wird.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln III, VI, VII, IX und XII erhält man nach trivialen Methoden, beispielsweise durch Reduktion eines aromatischen Esters, der in o-Stellung durch eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe und eine Nitrogruppe substituiert ist, und gegebenenfalls anschließendem Ringschluß der so erhaltenen o-Diamino-verbindung mit einer entsprechenden Carbonsäure.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthoxycarbonylrest in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in

ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine $R_b\text{NH-C(=NH)}$ -Gruppe darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine thrombinhemmende Wirkung, eine die Thrombinzeit verlängernde Wirkung und eine Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII, wobei auch einige Verbindungen wie beispielsweise die Verbindung des Beispiele 16 gleichzeitig auch eine geringe thrombozytenaggregationshemmende Wirkung aufweist.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-carboxyethyl)-amid,

B = 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid,

C = 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,

D = 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

E = 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid und

F = 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut.

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke,
Marburg

Diethylbarbiturataacetat-Puffer, ORWH 60/61, Behring
Werke, Marburg

Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt

Durchführung:

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäß en mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kon-

trolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effective Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED ₂₀₀ in μ M)
A	0.04
B	0.06
C	0.15
D	0.03
E	0.09
F	0.03

Beispielsweise konnte an Ratten bei der Applikation der Verbindungen A bis F bis zu einer Dosis von 20 mg/kg i.v. oder 100 mg/kg p.o. keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Diese Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metasta-

sierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhangigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen

Bei der Bestimmung der R_f -Werte wurden, soweit nichts anderes angegeben wurde, immer Polygram-Kieselgelplatten der Firma E. Merck, Darmstadt, verwendet.

Die EKA-Massenspektren (Elektrospray-Massenspektren von Kationen) werden beispielsweise in Chemie unserer Zeit 6, 308-316 (1991) beschrieben.

Beispiel 1

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

a) 6-Methylamino-5-nitro-nicotinsäuremethylester

1.6 g (7.4 mMol) 6-Chlor-5-nitro-nicotinsäuremethylester (siehe Bernie et al. in J. Chem. Soc. 1951, 2590) wurden in 20 ml wässriger 40%iger Methylaminlösung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit Eiswasser verdünnt, der ausgefallene gelbe Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 1.2 g (80 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.66 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Eisessig = 90:5:5)

b) 5-Amino-6-methylamino-nicotinsäuremethylester

Zu einer Lösung von 3.1 g (15 mMol) 6-Methylamino-5-nitro-nicotinsäuremethylester in 100 ml Ethanol/Dichlormethan (3:1) wurde 1 g Palladium auf Kohle (10%ig) gegeben und die resultierende Suspension bei 5 bar Wassertoffdruck 1.5 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene ölige Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.4 g (92 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

c) 5-[2-(4-Cyanophenyl)ethylcarbonylamino]-6-methylamino-nicotinsäuremethylester

Eine Lösung von 2.6 g (15 mMol) 3-(4-Cyanophenyl)propionsäure in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde mit 2.4 g (15 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzte man das Imidazolid mit einer Lösung von 2.3 g (13 mMol) 5-Amino-6-methylamino-nicotinsäuremethylester in 25 ml Dimethylformamid und erwärmt 3 Stunden auf 100°C. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt in Essigester aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat erneut vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; Gradient: Dichlormethan bis Dichlormethan/Ethanol = 19:1). Ausbeute: 2.1 g beigefarbiger Feststoff (50 % der Theorie), R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

d) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäuremethylester

Eine Lösung aus 2.0 g (5.9 mMol) 5-[2-(4-Cyanophenyl)ethylcarbonylamino]-6-methylamino-nicotinsäuremethylester in 50 ml Eisessig wurde 1 Stunde auf 100°C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und erneut das Lösungsmittel abdestilliert.
Ausbeute: 1.7 g brauner Feststoff (89 % der Theorie), R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

e) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure

Eine Lösung von 3.2 g (10 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäuremethylester in 150 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 1.5 g Lithiumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur ge-

röhrt. Anschließend wurde mit 50 ml Wasser verdünnt, der Alkohol abdestilliert und die wäßrige Phase mit Essigester gewaschen. Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wurde mehrmals mit Dichlormethan/Methanol (9:1) extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 2.1 g beigefarbiger Feststoff (70 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

f) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Lösung aus 2.0 g (6.5 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure in 100 ml Dichlormethan wurde mit 20 ml Thionylchlorid versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der flüssigen Komponenten wurde das Rohprodukt noch zweimal in Dichlormethan aufgenommen und jeweils das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene rohe Säurechlorid (2 g) wurde in 100 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 1.2 g (6.5 mMol) N-(2-Ethoxycarbonylethyl)anilin versetzt. Anschließend wurde innerhalb von 5 Minuten 0.73 g (7.2 mMol) Triethylamin zugetropft. Nach 1-stündigem Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie (Kieselgel; Dichlormethan bis Dichlormethan/Ethanol = 49:1) isolierte man die gewünschte Verbindung als bräunliches Öl.

Ausbeute: 1.9 g (65 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

g) 3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

1.8 g (3.7 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 100 l mit Chlorwasserstoff gesättigtem

Ethanol 16 Stunden erst bei 0°C und dann bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis dünnenschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der ölige Rückstand in 50 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 3.6 g (37 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 4 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradient: Dichlormethan/Ethanol 19:1 bis 4:1) gereinigt und erneut eingeengt.

Ausbeute: 1.6 g beigefarbener Feststoff (80 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:5:5)

Beispiel 2

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Eine Lösung von 535 mg (1.0 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid in 10 ml Ethanol wurde mit 5 ml 2N Natronlauge versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, der Alkohol abdestilliert, die wäßrige Phase mit 20 ml Essigester gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei die gewünschte Verbindung als weiße Kristalle ausfiel.

Ausbeute: 375 mg (74 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:5:5)

C₂₆H₂₆N₆O₃ (470.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 471

Beispiel 3

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid, methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$ (485.55)

R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 486

Beispiel 4

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_6O_3$ (484.56)

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 485

Beispiel 5

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-Methyl-2-[2-(4-amidino-phenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₆O₃ (456.51)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 457

Beispiel 6

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-3-methyl-6-(2-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-3-methyl-6-(2-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonyl)-imidazo[4,5-b]pyridin, methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

C₂₇H₂₆N₆O₃ (482.54)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 483

Beispiel 7

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-3-methyl-6-(2-carboxy-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-3-methyl-6-(2-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{26}H_{24}N_6O_3$ (468.52)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 469
 $(M+Na)^+$ = 491

Beispiel 8

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

a) 2-Amino-3-methylamino-6-methyl-pyridin

8.35 g (50 mMol) 2-Methyl-5-methylamino-6-nitro-pyridin (Heterocycles 38, 529 (1994)) wurden in 300 l Essigester gelöst und mit 1.5 g Raney-Nickel 3,5 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Nach Kristallisation des erhaltenen Rückstandes aus Petrolether erhielt man 5.75 g (84 % der Theorie) als olivgrüne Kristalle.

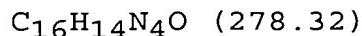
$C_7H_{11}N_3$ (137.20)

Schmelzpunkt: 112-113°C

b) 1,5-Dimethyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]-pyridin

11.4 g (63 mMol) 4-Cyano-phenoxyessigsäure wurden in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 10.2 g (63 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 15 Minuten bei 60°C wurden 5.70 g (41.5 mMol) 2-Amino-3-methylamino-6-methyl-pyridin zugesetzt. Nach 2 Stunden bei 60°C wurde

das Lösungsmittel abdestilliert, der kristalline Rückstand mit Wasser versetzt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Kristallisation aus Ethanol erhielt man 9.95 g (91 % der Theorie) als weiße Kristalle.

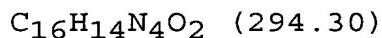


Massenspektrum: $M^+ = 278$

c) 1,5-Dimethyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-4-N-oxid

2,62 g (10 mMol) 1,5-Dimethyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin wurden in 125 ml Dichlormethan suspendiert und mit 2,62 g (12,7 mMol) m-Chlor-perbenzoësäure versetzt, wobei eine klare Lösung entstand. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach 30 Minuten wurde das erhaltene weiße kristalline Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 2,45 g (83 % der Theorie),

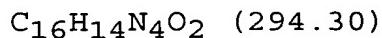


Massenspektrum: $M^+ = 294$

d) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-5-hydroxymethyl-imidazo[4,5-b]pyridin

2.40 g (8.2 mMol) 1,5-Dimethyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-4-N-oxid wurden in 75 ml Dichlormethan suspendiert und mit 2.4 ml Trifluoressigsäureanhydrid (16.9 mMol) versetzt, wobei eine klare Lösung entstand. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der erhaltene viskose Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 50 ml 2M Natriumhydrogencarbonat-Lösung überschichtet. Nach 3-stündigem kräftigem Rühren wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 1.85 g weißes Pulver (78 % der Theorie),



Schmelzpunkt: 172°C

e) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbaldehyd

3.65 g (12.5 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-5-hydroxymethyl-imidazo[4,5-b]pyridin wurden in 500 ml Dichlormethan gelöst und mit 15.0 g Mangandioxyd versetzt. Nach 96 Stunden bei Raumtemperatur wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Filtrat wurde eingeengt, der kristalline Niederschlag mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.05 g weißes Pulver (84 % der Theorie),

C₁₆H₁₂N₄O₂ (292.30)

Schmelzpunkt: 231-234°C

f) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-5-carboxy-imidazo[4,5-b]pyridin

1.25 g (4.3 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbaldehyd wurden in 10 ml Ameisensäure gelöst und bei 0°C mit 1.0 ml Wasserstoffperoxid (33%ig) versetzt. Nach 12 Stunden bei 4°C wurde der gebildete weiße Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 0.81 g (61 % der Theorie),

C₁₆H₁₂N₄O₃ (308.7)

g) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

308 mg (1.0 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-5-carboxy-imidazo[4,5-b]pyridin wurden in 5 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 303 mg (3.0 mMol) N-Methyl-morpholin und 321 mg (1.0 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat versetzt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 215 mg (1.2 mMol) N-(2-Pyridyl)-3-amino-propionsäuremethylester in 2 ml Dimethylformamid zugegeben, wobei eine klare Lösung entstand. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung in Eiswasser eingetragen. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigester wurden die

vereinigten organischen Extrakte mit einer Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (90:1 bis 25:1) chromatographiert.

Ausbeute: 165 mg weißes Pulver (35 % der Theorie),

C₂₅H₁₂N₆O₄ (407.50)

Schmelzpunkt: 139-140°C

h) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-imidazo[4.5-c]-pyridin-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid

Hergestellt durch Umsetzung von 140 mg (0.3 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid mit durch Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol und mit Ammoniumcarbonat/Ethanol analog Beispiel 1g. Das erhaltene Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (19:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 48 mg weißes Pulver. (36 % der Theorie),

C₂₆H₂₇N₇O₄ (501.57)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 502

Beispiel 9

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

a) 4-Fluor-3-methoxyacetamido-benzoesäureethylester

Eine Lösung aus 2.8 g (15.3 mMol) 3-Amino-4-fluor-benzoesäureethylester (siehe L.S. Fosdick, A.F. Dodds in J. Amer. Chem. Soc. 65, 2305 (1943)) und 1.56 ml (1.85 g = 17.0 mMol) Methoxyacetylchlorid in 50 ml Chlorbenzol wurde 1 Stunde bei 50°C und anschließend 15 Minuten bei Rückfluß gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 100:1) gereinigt. Die zunächst ölig

anfallende gewünschte Verbindung erstarrte innerhalb einiger Tage.

Ausbeute: 3.8 g (98 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäureethylester

Ein Gemisch aus 3.0 g (11.7 mMol) 4-Fluor-3-methoxyacetamido-benzoësäure und 2.1 g (5.2 mMol) Lawessons Reagenz wurde 6 Stunden in 90 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt, erneut mit 1.0 g Lawessons Reagenz versetzt und weitere 6 Stunden auf 120°C erhitzt. Nach Ersetzen des Lösungsmittels durch Xylol wurde weitere 8 Stunden in einem Druckgefäß auf 180°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 5:95) gereinigt und erneut eingeeengt.

Ausbeute: 2.1 g gelbe Kristalle (72 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

c) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure

Ein Gemisch aus 2.1 g (8.36 mMol) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäureethylester und 16 ml 2N Natronlauge wurde in 60 ml Ethanol 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Alkohol abdestilliert, das Rohprodukt in 20 ml Wasser aufgenommen, mit 50 ml Diethylether gewaschen und die wäßrige Phase mit konzentrierter Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert. Die daraufhin ausgefallene beige-rosa-farbige Verbindung wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.6 g (86 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 29:1)

d) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Suspension aus 1.6 g (7.2 mMol) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure in 60 ml Dichlormethan wurde mit 1.6 ml (22 mMol) Thionylchlorid versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Dabei löste sich der Feststoff nach 20 Minuten auf.

Nach Abdestillieren der flüssigen Komponenten wurde das Rohprodukt noch zweimal in Dichlormethan aufgenommen und jeweils das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene rohe Säurechlorid wurde in 50 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, zu einem Gemisch aus 1.4 g (7.2 mMol) N-(2-Ethoxycarbonylethyl)anilin und 3.0 ml (21 mMol) Triethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 30 ml Dichlormethan aufgenommen, diese Lösung mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradient: Dichlormethan/Ethanol 98.5:1.5 bis 80:20) isolierte man die gewünschte Verbindung als bräunliches Öl.

Ausbeute: 2.05 (72 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

e) 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Ein Gemisch aus 2.05 g (5.14 mMol) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und 5.7 ml (5.7 mMol) einer 1M Lösung aus Bortribromid in Dichlormethan wurde in weiteren 60 ml Dichlormethan gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 40 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene rohe 2-Brommethyl-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid (2.4 g) wurde in 5.0 ml N,N-Diisopropyl-ethylamin aufgenommen und mit 0.64 g (5.4 mMol) 4-Amino-benzonitril versetzt. Nach 1-stündigem Erhitzen auf 130°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradient: Essigester/Petrolether = 1:3 bis 1:1) gereinigt, wobei beim Einengen der Eluate ein orangefarbiger Schaum erhalten wurde.

Ausbeute: 1.1 g (44 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7:3)

f) 2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

1.1 g (2.27 mMol) 2- [N- (4-Cyanophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid wurden in 100 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 5 Stunden erst bei 0°C und dann bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis dünnenschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 30°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand in 100 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 1.6 g (22 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradient: Wasser/Methanol = 19:1 bis 4:1) gereinigt. Beim Einengen der Eluate erhält man die gewünschte Verbindung als weißen Schaum.

Ausbeute: 0.77 g (63 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:7)

C₂₇H₂₇N₅O₃S (501.60)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 502

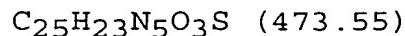
Beispiel 10

2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-carboxyethyl) -amid

0.45 g (0.84 mMol) 2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid wurden in 15 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml 2N Natronlauge versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 3 ml 2N Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 5 ml Dichlormethan/Ethanol (2:1) aufgenommen und vom unlöslichen Natriumchlorid abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man die gewünschte Verbindung als gelben Schaum.

Ausbeute: 0.26 g (67 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel; Methanol/5 % wäßriges Natriumchlorid = 6:4)



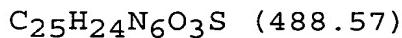
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 474

Beispiel 11

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid, methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,



R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

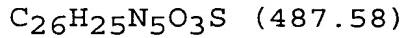
EKA-Massenspektrum : (M+H)⁺ = 489

Beispiel 12

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 95 % der Theorie,



R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 488

Beispiel 13

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₆O₃S (488.57)

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 489

Beispiel 14

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

C₂₃H₂₀N₆O₃S (460.52)

R_f-Wert:

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 461

(M+Na)⁺ = 483

(M+2Na)⁺⁺ = 253

Beispiel 15

2- [N- (4-Amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

a) 2- [N- (4-Cyanophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

Hergestellt analog Beispiel 9e aus 4-Cyano-N-methyl-anilin und 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Rf-Wert: 0,46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1).

b) 2- [N- (4-Amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2- [N- (4-Cyanophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

C₂₈H₂₉N₅O₃S (515.64)

Rf-Wert: 0.29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 + einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 516

Beispiel 16

2- [N- (4-Amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-hydroxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2- [N- (4-Amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

C₂₆H₂₅N₅O₃S (487.58)

R_f-Wert: 0.48 (Merck RP-8, Methanol/5%ige-NaCl-Lösung = 6:4)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 488

(M+2Na)⁺⁺ = 266.5

Beispiel 17

2-[(4-Amidinophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[(4-Cyanophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

C₂₇H₂₆N₄O₃S₂ (518.66)

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 519

Beispiel 18

2-[(4-Amidinophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-[(4-Amidinophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

C₂₅H₂₂N₄O₃S₂ (490.61)

R_f-Wert: 0.25 (Merck RP-8, Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 491

(M+Na)⁺ = 513

Beispiel 19

2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (ethoxycarbonylmethyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2- [N- (4-Cyanophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (ethoxycarbonylmethyl) -amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

C₂₆H₂₅N₅O₃S (487.58)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 488

Beispiel 20

2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (hydroxycarbonylmethyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (ethoxycarbonylmethyl) -amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

C₂₄H₂₁N₅O₃S (459.53)

R_f-Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 460
(M+Na)⁺ = 482

Beispiel 21

2- [2- (4-Amidinophenyl) ethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2- [2- (4-Cyanophenyl) ethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonyl-

ethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₂₈H₂₈N₄O₃S (500.62)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 501

Beispiel 22

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C₂₆H₂₄N₄O₃S (472.57)

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 473

(M+Na)⁺ = 495

(M+H+Na)⁺⁺ = 259

Beispiel 23

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

C₂₄H₂₉N₅O₃ (467.59)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 468
 $(2M+H)^+$ = 935

Beispiel 24

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

$C_{22}H_{25}N_5O_3S$ (439.54)

R_f -Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 440
 $(M+H+Na)^{++}$ = 231.6

Beispiel 25

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 4-Methylamino-3-nitro-benzoësäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Zu einer Lösung von 24.7 g (0.115 Mol) 4-Methylamino-3-nitrobenzoësäurechlorid und 22.3 g (0.115 Mol) N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-anilin in 300 ml Tetrahydrofuran wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 13.1 g (0.13 Mol) Triethylamin innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Nach 2-stündigem Rühren wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand unter Rühren mit 700 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert, der organische Extrakt mit 200 ml 2N Salzsäure und zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert und das so erhaltene

ölige Produkt durch Säulenchromatographie (1 kg Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 35.0 g (82 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

b) 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N-phenyl-N-(2-ethoxy-carbonylethyl)-amid

12.1 g (0.0326 Mol) 4-Methylamino-3-nitro-benzoësäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 300 ml Ethanol und 150 ml Dichlormethan nach Zugabe von ca. 4 g Palladium/Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydriert. Danach wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 10.6 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

c) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

6.17 g (0.035 Mol) N-(4-Cyanophenyl)glycin und 5.68 g (0.035 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol wurden in 300 ml Tetrahydrofuran 30 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt, dann 10.6 g (0.032 Mol) 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid hinzugefügt und weitere fünf Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Eisessig gelöst und eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Eisessig im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in ca. 300 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung zweimal mit je ca. 150 ml Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (800 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan mit 1-2 % Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 8.5 g (57 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

1.2 g (2.49 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid wurden in 100 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand in 100 ml Ethanol gelöst, mit 2.5 g (26 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol = 4:1) gereinigt. Beim Einengen der Eluate erhielt man die gewünschte Verbindung als weißen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.10 g (83 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₈H₃₀N₆O₃ x HCl (498.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 499

(M+2H)⁺⁺ = 250

(M+H+Na)⁺⁺ = 261

Beispiel 26

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Eine Mischung aus 300 mg (0.56 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid, 15 ml Ethanol, 4 ml Wasser und 120 mg (3.0 mMol) Natriumhydroxid wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit ca. 20 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig schwach sauer gestellt. Das dabei auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (95 % der Theorie),

C₂₆H₂₆N₆O₃ (470.5)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 471
 $(M+H+Na)^{++}$ = 247
 $(M+2Na)^{++}$ = 258

Beispiel 27

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (n-propyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

a) 4-Methylamino-3-chloracetamido-benzoësäure-N- (n-propyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

Eine Lösung aus 1.8 g (5.9 mMol) 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N- (n-propyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid [Die Herstellung erfolgt analog zu 3-Amino-4-ethylamino-benzoësäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid], 1.1g (6.8 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol und 0.65 g (6.9 mMol) Chloressigsäure in 75 ml Tetrahydrofuran wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, und das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 49:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.7 g (77% der Theorie) gelbes Öl,

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 90:10:1)

b) 2-Chlormethyl-1-methyl-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (n-propyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

1.6 g (4.3 mMol) 4-Methylamino-3-chloracetamido-benzoësäure-N- (n-propyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid wurden in 25 ml Essigsäure 30 Minuten auf 100°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Rohprodukt wurde in 40 ml Methylenchlorid/Ethanol (9:1) aufgenommen und mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 1.5 g (100% der Theorie) braunes Öl,

R_f-Wert: 0.63 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 90:10:1)

c) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Ein Gemisch aus 1.5 g (4.1 mMol) 2-Chlormethyl-1-methyl-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid und 0.65 g (4.8 mMol) p-Cyanothiophenol wurde in 10 ml Dimethylformamid und 10 ml Diisopropylethylamin 1 Stunde lang auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt wurde in 30 ml Essigester gelöst, mit 30 ml Wasser gewaschen, und nach Aufkonzentrierung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol (49:1 bis 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.5 g (79% der Theorie) braunes Öl,

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 90:10:1)

d) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

1.4 g (3.01 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid wurden in 50 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 5 Stunden erst bei 0°C, später bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnenschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 30°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand in 40 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 2.8 g Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.3 g (83% der Theorie) als hellbeiger Feststoff,

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

C₂₅H₃₁N₆O₃S (481.62)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 482

Beispiel 28

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

0.52 g (1.0 mMol) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid wurden in 15 ml Ethanol gelöst, mit 5 ml 2N Natronlauge versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5 ml Wasser zugegeben, der Alkohol wurde abdestilliert, und es wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das Wasser wurde im Vakuum abdestilliert, und das Rohprodukt wurde in 5 ml Ethanol aufgenommen und vom unlöslichen Natriumchlorid abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels fiel die Titelverbindung als weißer Feststoff an.

Ausbeute: 0.43 g (88% der Theorie),

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

C₂₃H₂₇N₅O₃S (453.57)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 454
(M+Na)⁺ = 476

Beispiel 29

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-methylpropyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 27 aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-(N-(2-methylpropyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

C₂₅H₃₁N₆O₃S (495.65)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5) :

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 496

Beispiel 30

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 27 aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)-thiomethyl]- benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{29}H_{50}N_5O_3S$ (515.64)

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 516

$(M+H+Na)^{++}$ = 269.7

Beispiel 31

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 28 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$ (487.58)

R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 488

$(M+Na)^+$ = 510

Beispiel 32

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-amid-hydrochlorid

a) 4-Chlor-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-amid

Zu einer Lösung von 2.2 ml (15 mMol) 1-Methyl-4-methylamino-piperidin in 60 ml Pyridin wurden unter Eiskühlung 3.8 g (15 mMol) 4-Chlor-3-nitro-benzolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben. Danach wurde noch zwei Stunden lang unter Kühlung gerührt, anschließend zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit ca. 50 ml Wasser versetzt und unter heftigem Rühren mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie (250 g Kieselgel, Laufmittel: Dichlormethan mit 1.5% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 1.6 g (31% der Theorie),

C₁₃H₁₈ClN₃O₄S (347.8)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b) 4-Methylamino-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

1.6 g (4.6 mMol) 4-Chlor-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid wurden mit 30 ml 40%iger Methylaminlösung versetzt und im geschlossenen Kolben vier Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit ca. 40 ml Wasser verdünnt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.5 g (95% der Theorie),

C₁₄H₂₂N₄O₄S (343.4)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

c) 3-Amino-4-methylaminobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

1.5 g (4.4 mMol) 4-Methylamino-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid wurden in 100 ml Methanol

gelöst und bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoffdruck katalytisch hydriert (10% Palladium auf Kohle). Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Das so erhaltene ölige Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.4 g (100% der Theorie),

C₁₄H₂₄N₄O₂S (312.4)

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

d) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

532 mg (3.0 mMol) 4-Cyanophenoxyessigsäure und 486 mg (3.0 mMol) 1,1'-Carbonyldiimidazol wurden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und 15 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wurden 700 mg (2.24 mMol) 3-Amino-4-methylaminobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid hinzugefügt und weitere acht Stunden gekocht. Danach wurde eingedampft und der so erhaltene ölige Rückstand in 30 ml Eisessig eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Der Eisessig wurde abdestilliert, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt, und die Lösung dreimal mit je ca. 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 400 mg (39% der Theorie),

C₂₃H₂₇N₅O₃S (453.6)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

e) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 400 mg 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 370 mg (83% der Theorie),

C₂₃H₃₀N₆O₃S (470.6)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 471
 $(M+2H)^{++}$ = 236

Beispiel 33

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 32 aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)-oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

C₂₃H₂₃N₅O₃S (449.5)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 450
 $(M+H+Methanol)^+$ = 482
 $(M+2H)^{++}$ = 223

Beispiel 34

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 32 aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)-oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-N-phenyl-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

C₂₈H₃₁N₅O₅S (549.7)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 550

Beispiel 35

1-Methyl-2-[(3-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-pyrrolidid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 32 aus 1-Methyl-2-[(3-cyanophenyl)-oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-pyrrolidid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

C₂₀H₂₃N₅O₃S (413.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 414

Beispiel 36

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-methoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyano-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-tert.butyloxycarbonylpropyl)-amid und methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 83.5 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₉H₃₁N₅O₃ (497.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 498

(M+H+Na)⁺⁺ = 260.7

Beispiel 37

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-methoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.09 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{28}H_{29}N_5O_3$ (483.6)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 484

$(M+Na)^+$ = 506

$(M+H+Na)^{++}$ = 253.7

Beispiel 38

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-tert.butyloxycarbonylpropyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N-phenyl-N-(3-tert.butyloxycarbonylpropyl)-amid.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-tert.butyloxycarbonylpropyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{29}H_{32}N_6O_3$ (512.6)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 513

$(M+H+Na)^{++}$ = 268

Beispiel 39

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 73.5 % der Theorie,

C₂₇H₂₈N₆O₃ (484.6)

EKA-Massenspektrum:

(M+H) ⁺	= 485
(M+2H) ⁺⁺	= 243
(M+H+Na) ⁺⁺	= 254

Beispiel 40

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyano-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₈H₂₉N₅O₃ (483.6)

EKA-Massenspektrum:

(M+H) ⁺	= 484
(M+H+Na) ⁺⁺	= 253.7

Beispiel 41

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

C₂₆H₂₅N₅O₃ (455.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 456
(M+Na)⁺ = 478
(M+2Na)⁺⁺ = 250.6

Beispiel 42

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₇H₂₇N₅O₄ (485.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 486
(M+H+Na)⁺⁺ = 254.7

Beispiel 43

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

C₂₅H₂₃N₅O₄ (457.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 458
(M+Na)⁺ = 480
(M+2Na)⁺⁺ = 251.6

Beispiel 44

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₇H₂₈N₆O₃ (484.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 485
(M+H+Na)⁺⁺ = 254

Beispiel 45

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₆O₃ (456.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 457

(M+Na)⁺ = 479

(M+2Na)⁺⁺ = 251

Beispiel 46

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(4-pyrimidyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(4-pyrimidyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

C₂₆H₂₇N₇O₄ (501.6)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 502

Beispiel 47

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-

N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure,
Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₆H₂₆N₆O₄ (486.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 487

(M+2H)⁺⁺ = 244

(M+H+Na)⁺⁺ = 255

Beispiel 48

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

C₂₄H₂₂N₆O₄ (458.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 459

(M+Na)⁺ = 481

(M+2Na)⁺⁺ = 252

Beispiel 49

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₆H₂₇N₇O₃ (485.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 486
(M+2H)⁺⁺ = 243.7
(M+H-Na)⁺⁺ = 254.6

Beispiel 50

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

C₂₄H₂₃N₇O₃ (457.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 458
(M+Na)⁺ = 480
(M+2Na)⁺⁺ = 251.7

Beispiel 51

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-

N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₇H₂₈N₆O₃ (484.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 485

(M+2H)⁺⁺ = 243

(M+H+Na)⁺⁺ = 254

Beispiel 52

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₆O₃ (456.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 457

(M+Na)⁺ = 479

Beispiel 53

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxy carbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₇H₂₈N₆O₃ (484.6)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 485
 $(M+2H)^{++}$ = 243
 $(M+H+Na)^{++}$ = 254

Beispiel 54

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 79.5 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}N_5O_4$ (499.6)

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 500.0
 $(M+H+Na)^{++}$ = 261.7

Beispiel 55

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_5O_4$ (471.5)

R_f -Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 472
 $(M+H+Na)^{++}$ = 247.6
 $(M+Na)^+$ = 494
 $(M+2Na)^{++}$ = 258.6

Beispiel 56

1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[2-(2-cyanothiophen-5-yl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid
Hergestellt analog Beispiel 25c aus 3-(2-Cyanothiophen-5-yl)-propionsäure und 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)amid.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

b) 1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(2-cyanothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

C₂₆H₂₈N₆O₃S (504.6)

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 505
(M+H+Na)⁺⁺ = 264

Beispiel 57

1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge

Ausbeute: 98 % der Theorie,

C₂₄H₂₄N₆O₃S (476.6)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 477
 $(M+Na)^+$ = 499
 $(M+2H)^{++}$ = 239

Beispiel 58

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

C₂₇H₂₉N₇O₃ (499.6)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 500

$(M+H+Na)^{++}$ = 261.8

$(M+2H)^{++}$ = 250.8

Beispiel 59

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$ (471.5)

EKA-Massenspektrum:

$(M+H)^+$	= 472
$(M+H+Na)^{++}$	= 247.6
$(M+2H)^{++}$	= 236.7
$(M+2Na)^{++}$	= 258.6

Beispiel 60

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 149a aus 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäure und 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_6O_3$ (498.6)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 499

(M+H+Na)⁺⁺ = 261

Beispiel 61

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

C₂₆H₂₆N₆O₃ (470.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 471

(M+H+Na)⁺⁺ = 247

(M+Na)⁺ = 493

Beispiel 62

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

C₂₉H₃₁N₅O₃ (497.6)

Rf-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 498

(M+2H)⁺⁺ = 249.8

Beispiel 63

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

C₂₇H₂₇N₅O₃ (469.6)

EKA-Massenspektrum:

(M+H) ⁺	=	470
(M+H+Na) ⁺⁺	=	246.6
(M+Na) ⁺	=	492
(M+2H) ⁺⁺	=	235.6

Beispiel 64

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(methoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(methoxycarbonylmethyl)-amid und methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

C₂₅H₂₅N₇O₃ (471.5)

R_f-Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:

(M+H) ⁺	=	472
(M+H+Na) ⁺⁺	=	247.8

Beispiel 65

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid und methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

C₂₆H₂₇N₇O₃ (485.6)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 486

(M+H+Na)⁺⁺ = 254.8

Beispiel 66

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäure und 3-Amino-4-methylamino-benzoësäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

IR-Massenspektrum (KBr): charakteristische Banden bei

3439.5 cm⁻¹ (N-H); 2235.5 cm⁻¹ (C≡N);
1631.6 cm⁻¹ (C=O)

b) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-

N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid und ethanolischer Salzsäure,
Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

C₂₇H₂₇N₉O (493.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 494
(M+Na)⁺ = 516
(M+2H)⁺⁺ = 258.7

Beispiel 67

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

C₂₆H₂₆N₁₀O (494.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 495

Beispiel 68

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-n-hexyloxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

In ca. 30 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem n-Hexanol wurden 0.60 g (1.1 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid gegeben und 19 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum das Hexanol abdestilliert, der Rückstand mit ca 5 ml 1N Ammoniaklösung unter Röhren versetzt und erneut eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 5:1).

Ausbeute: 53 % der Theorie,

C₃₁H₃₇N₇O₃ (555.7)

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 556

Beispiel 69

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-N-methyl-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C₂₈H₃₁N₇O₃ (513.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 514

(M+H+Na)⁺⁺ = 268.7

Beispiel 70

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

C₂₆H₂₇N₇O₃ (485.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 486
(M+Na)⁺ = 508
(M+2Na)⁺⁺ = 265.6

Beispiel 71

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyano-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

C₂₈H₃₅N₅O₃ (489.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 490

Beispiel 72

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

C₂₆H₃₁N₅O₃ (461.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 462
(M+H+Na)⁺⁺ = 242.6
(M+Na)⁺ = 484
(M+2H)⁺⁺ = 231.6

Beispiel 73

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

C₂₇H₃₄N₆O₃ (490.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 491

Beispiel 74

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

C₂₅H₃₀N₃O₄ (462.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 463
(M+H+Na)⁺⁺ = 243
(M+Na)⁺ = 485
(M+2Na)⁺⁺ = 254

Beispiel 75

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

C₂₇H₂₉N₇O₃ (499.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 500
(M+2H)⁺⁺ = 250.7

Beispiel 76

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

C₂₅H₂₅N₇O₃ (471.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 472
(M+Na)⁺ = 494
(M+2Na)⁺⁺ = 258.6

Beispiel 77

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

C₂₈H₃₀N₆O₃ (498.6)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 499

Beispiel 78

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

C₂₇H₂₉N₇O₃ (499.6)

R_f-Wert: 0.09 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 500

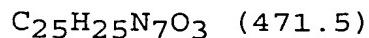
Beispiel 79

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyri-

dyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 85 % der Theorie,



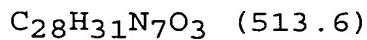
EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+ = 472$
 $(M+2H)^{++} = 236.6$
 $(M+2Na)^{++} = 258.6$

Beispiel 80

1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2- [N- (4-cyanophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 64 % der Theorie,



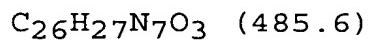
EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+ = 514$

Beispiel 81

1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-pyridyl) -N- (2-hydroxycarbonylethyl) -amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 70 % der Theorie,



EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+ = 486$
 $(M+Na)^+ = 508$
 $(M+2Na)^{++} = 265.6$

Beispiel 82

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amidhydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-N-methyl-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

C₂₉H₃₂N₆O₃ (512.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 513

(M+H+Na)⁺⁺ = 268

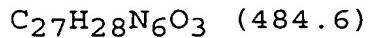
(M+2H)⁺⁺ = 257

Beispiel 83

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 80 % der Theorie,



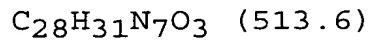
EKA-Massenspektrum:	$(M+H)^+$	= 485
	$(M+H+Na)^{++}$	= 254
	$(M+Na)^+$	= 507
	$(M+2Na)^+$	= 265

Beispiel 84

1-Ethyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Ethyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 85 % der Theorie,



Rf-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

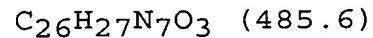
EKA-Massenspektrum:	$(M+H)^+$	= 514
	$(M+H+Na)^{++}$	= 268.6
	$(M+2H)^{++}$	= 257.7

Beispiel 85

1-Ethyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Ethyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und 2N Natronlauge.

Ausbeute: 49 % der Theorie,



EKA-Massenspektrum:	$(M+H)^+$	= 486
	$(M+H+Na)^{++}$	= 254.6
	$(M+2H)^{++}$	= 243.6
	$(M+2Na)^{++}$	= 265.7

Beispiel 86

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-fluorphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-fluorphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}FN_6O_3$ (516.6)

R_f -Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 517

$(M+H+Na)^{++}$ = 270

$(M+2H)^{++}$ = 259

Beispiel 87

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-fluorphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-fluorphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}FN_6O_3$ (488.5)

R_f -Wert: 0.05 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 489

$(M+H+Na)^{++}$ = 267

$(M+2H)^{++}$ = 256

Beispiel 88

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-methylphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-methylphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

C₂₉H₃₂N₆O₃ (512.6)

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 513
(M+H+Na)⁺⁺ = 268

Beispiel 89

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-methylphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-methylphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C₂₇H₂₈N₆O₃ (484.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 485
(M+H+Na)⁺⁺ = 254
(M+Na)⁺ = 507
(M+2Na)⁺⁺ = 265

Beispiel 90

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

1.1 g (2.06 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid wurden in einem Gemisch aus 40 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser gelöst, anschließend 570 mg (4.12 mMol) Kaliumcarbonat und 362 mg (2.2 mMol) Chlorameisensäure-n-hexylester zugesetzt und zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert, der Rückstand mit ca. 50 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt und die so erhaltene Lösung dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel; Dichlormethan + 5% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

$C_{35}H_{42}N_6O_5$ (626.8)

R_f -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+ = 627$
 $(M+H+Na)^{++} = 325$
 $(M+2H)^{++} = 314$

Beispiel 91

1-Methyl-2-[N-[4-(N-methoxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäuremethylester.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

$C_{30}H_{32}N_6O_5$ (556.6)

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 557

(M+H+Na)⁺⁺ = 290

(M+Na)⁺ = 579

Beispiel 92

1-Methyl-2-[N-[4-(N-ethoxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säureethylester.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C₃₀H₃₂N₆O₅ (556.6)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 557

(M+H+Na)⁺⁺ = 290

(M+2H)⁺⁺ = 279

Beispiel 93

1-Methyl-2-[N-[4-(N-cyclohexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säurecyclohexylester.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

C₃₄H₃₈N₆O₅ (610.7)

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 611

(M+2H)⁺⁺ = 306

Beispiel 94

1-Methyl-2-[N-[4-[N-[2-(methylsulfonyl)ethyloxycarbonyl]-aminomethyl]phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säure-2-(methylsulfonyl)-ethylester.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

C₃₂H₃₆N₆O₇S (648.8)

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 649
(M+H+Na)⁺⁺ = 336
(M+2H)⁺⁺ = 325

Beispiel 95

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säure-n-octylester.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C₃₆H₄₄N₆O₅ (640.8)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 641
(M+Na)⁺ = 663

Beispiel 96

1-Methyl-2-[N-[4-(N-hydroxylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

1.44 g (3.0 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid, 0.625 g (9.0 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid und 0.425 g (4.0 mMol) Natriumcarbonat wurden in 80 ml Ethanol gelöst und 7 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Es wurden dann weitere 210 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 170 mg Natriumcarbonat hinzugefügt, weitere 5 Stunden gekocht und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in ca. 30 ml Dichlormethan gelöst, die erhaltene Lösung mit 20 ml Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, Dichlormethan + 4% Ethanol).

Ausbeute: 39 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_6O_4$ (514.6)

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:

$(M+H)^+$	= 515
$(M+Na)^+$	= 537
$(2M+H)^+$	= 1029
$(2M+Na)^+$	= 1051

Beispiel 97

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-heptyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säure-n-heptylester.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

$C_{35}H_{42}N_6O_5$ (626.8)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 627

(M+H+Na)⁺⁺ = 325

(M+Na)⁺ = 649

Beispiel 98

1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzoylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

C₃₄H₃₂N₆O₄ (588.7)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO): 2.61 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.61 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.05 bis 7.55 (m, 12H), 8.03 (d, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

Beispiel 99

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisenäsäure-n-hexylester.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

C₃₄H₄₀N₆O₅ (612.7)

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 613

Beispiel 100

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-n-propyloxy-carbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-n-propyloxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

C₃₆H₄₄N₆O₅ (640.8)

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 641
(M+H+Na)⁺⁺ = 332
(M+Na)⁺ = 663

Beispiel 101

1-Methyl-2-[N-[4-(N-ethoxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säureethylester.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C₂₉H₃₁N₇O₅ (557.6)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 558
(M+H+Na)⁺⁺ = 290.8
(M+Na)⁺ = 580

Beispiel 102

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisenäsüre-n-octylester.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

C₃₅H₄₃N₇O₅ (641.8)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 642
(M+H+Na)⁺⁺ = 332.8
(M+Na)⁺ = 664

Beispiel 103

1-Methyl-2-[N-[4-(N-methoxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisenäsüremethylester.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

C₂₉H₃₁N₇O₅ (557.6)

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 558
(M+H+Na)⁺⁺ = 290.7
(M+Na)⁺ = 580

Beispiel 104

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

0.7 g (1.1 mMol) 1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid wurde in einer Mischung aus 0.12 g (3.0 mMol) Natriumhydroxid, 5 ml Wasser und 10 ml Methanol eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig auf pH 6 gestellt. Es wurden dann ca. 5 ml Diethylether zugesetzt und eine Stunde lang heftig gerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser, dann mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₃₄H₄₁N₇O₅ (627.8)

EKA-Massenspektrum:

(M+H) ⁺	= 628
(M+H+Na) ⁺⁺	= 325.7
(M+Na) ⁺	= 650
(M+2Na) ⁺⁺	= 337.7

Beispiel 105

1-Methyl-2-[N-[4-[N-(2-methylsulfonyl-ethyloxycarbonyl)amidino]-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-2-(methylsulfonyl)-ethylester.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

C₃₁H₃₅N₇O₇S (649.7)

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 650
 $(M+H+Na)^{++}$ = 336.6
 $(M+Na)^+$ = 672
 $(M+2Na)^{++}$ = 347.6

Beispiel 106

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-butyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisenäsüre-n-butylester.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

$C_{31}H_{35}N_7O_5$ (585.7)

R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 586
 $(M+H+Na)^{++}$ = 304.7
 $(M+2H)^{++}$ = 293.7

Beispiel 107

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisenäsüre-n-hexylester.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

$C_{33}H_{39}N_7O_5$ (613.7)

R_f -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 614
 $(M+H+Na)^{++}$ = 318.7
 $(M+2H)^{++}$ = 307.6

Beispiel 108

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-heptyloxycarbonylamidino)-phenyl]-amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säure-n-heptylester.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

C₃₄H₄₁N₇O₅ (627.8)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:

(M+H) ⁺	=	628
(M+H+Na) ⁺⁺	=	325.7
(M+2H) ⁺⁺	=	314.7

Beispiel 109

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-pentyloxycarbonylamidino)-phenyl]-amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säure-n-pentylester.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

C₃₂H₃₇N₇O₅ (599.7)

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:

(M+H) ⁺	=	600
(M+H+Na) ⁺⁺	=	311.7
(M+Na) ⁺	=	622

Beispiel 110

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-nonyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisenäsäure-n-nonylester.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

C₄₅N₇O₅ (655.8)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 656

(M+H+Na)⁺⁺ = 339.8

(M+Na)⁺ = 678

Beispiel 111

1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzoylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C₃₃H₃₁N₇O₄ (589.7)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 590

(M+Na)⁺ = 612

Beispiel 112

1-Methyl-2-[N-[4-(N-nicotinoylamidino)phenyl]aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Nicotinsäurechlorid.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

C₃₂H₃₀N₈O₄ (590.7)

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 591

(M+H+Na)⁺⁺ = 307

(M+Na)⁺ = 613

Beispiel 113

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

C₃₄H₄₁N₇O₅ (627.8)

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 628

(M+H+Na)⁺⁺ = 325.7

(M+2H)⁺⁺ = 314.7

Beispiel 114

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

C₃₆H₄₅N₇O₅ (655.8)

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 656
(M+H+Na)⁺⁺ = 339.7
(M+2H)⁺⁺ = 328.7

Beispiel 115

1-Methyl-2-[N-[4-[N-(2-methylsulfonyl-ethyloxycarbonyl)amidino]-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-2-(methylsulfonyl)-ethylester.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C₃₀H₃₃N₇O₇S (635.7)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 636
(M+H+Na)⁺⁺ = 329.8

Beispiel 116

1-Methyl-2-[N-[4-(N-cyclohexyloxycarbonylamidino)-phenyl]amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-methoxy-carbonylmethyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-cyclohexylester.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

$C_{32}H_{35}N_7O_5$ (597.7)

R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 598
 $(M+Na)^+$ = 620

Beispiel 117

1-Methyl-2-[N-[4-(N-methoxycarbonylamidino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxy-carbonylmethyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Chlorameisäuremethylester.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}N_7O_5$ (543.6)

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 544
 $(M+H+Na)^{++}$ = 283.8
 $(M+Na)^+$ = 566

Beispiel 118

1-Methyl-2-[N-[4-(N-ethoxycarbonylamidino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäureethylester.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

C₂₈H₂₉N₇O₅ (543.6)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 544

Beispiel 119

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonyl-amidino)-phenyl]amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

C₃₆H₄₅N₇O₅ (655.8)

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 656

(M+2H)⁺⁺ = 328.7

Beispiel 120

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)-phenyl]-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{35}H_{43}N_7O_5$ (641.2)

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 642
 $(M+H+Na)^{++}$ = 332.7

Beispiel 121

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)-phenyl]-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

$C_{37}H_{47}N_7O_5$ (669.8)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 670
 $(M+H+Na)^{++}$ = 346.8
 $(M+2H)^{++}$ = 335.6

Beispiel 122

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-butyloxycarbonylamidino)-phenyl]-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-butylester.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

C₃₃H₃₉N₇O₅ (613.7)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 614
(M+H+Na)⁺⁺ = 318.7
(M+Na)⁺ = 636

Beispiel 123

1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzoylamidino)phenyl]-N-methyl-amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₃₅H₃₅N₇O₄ (617.7)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 618
(M+H+Na)⁺⁺ = 320.7
(M+Na)⁺ = 640

Beispiel 124

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-(1-ethoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton-hydrochlorid

a) 4-Chlorphenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton
8.4 g (40 mMol) 3-(4-Chlorbenzoyl)-propionsäure wurden in
300 ml Tetrahydrofuran gelöst und portionsweise 5.8 g
(120 mMol) Natriumhydrid (50-60%ige Suspension in Paraffinöl)
zugesetzt. Dann wurde 1.5 Stunden lang unter Rühren zum Rück-
fluß erhitzt, dann 8.9 ml (60 mMol) 1,5-Dijodpentan zugetropft
und weitere drei Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die
Lösung in 200 ml Eiswasser eingerührt, dann das Tetrahydrofuran
im Vakuum abdestilliert, die so erhaltene wässrige Lösung mit
2n Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 150 ml Dichlormethan
extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und einge-
engt, das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie
(500 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan mit 1-2% Ethanol)
gereinigt.

Ausbeute: 6.2 g (55% der Theorie) öliges Produkt,

C₁₅H₁₇ClO₃ (280.8)

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b) 4-Chlor-3-nitrophenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

7.0 g (25 mMol) 4-Chlorphenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden unter Rühren bei -5 bis -10°C portionsweise in 80 ml rauchende Salpetersäure eingetragen. Anschließend wurde noch 10 Minuten lang nachgerührt, dann die Lösung in 200 ml Eiswasser eingerührt, das ausgefallene Produkt mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7.8 g (96% der Theorie),

C₁₅H₁₆ClNO₅ (325.8)

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:6)

c) 4-Methylamino-3-nitrophenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

7.8 g (23.9 mMol) 4-Chlor-3-nitrophenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden in 100 ml einer 40%igen wässrigen Methylaminlösung bei Raumtemperatur 14 Stunden lang gerührt, dann mit ca. 150 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig schwach sauer gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7.1 g (93% der Theorie),

C16H20N2O5 (320.4)

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d) 4-Methylamino-3-nitrophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

4.9 g (15 mMol) 4-Methylamino-3-nitrophenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, 2.4 g (15 mMol) 1,1'-Carbonyl-diimidazol zugegeben und 15 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abgedampft, 30 ml Methanol hinzugefügt und unter Röhren drei Stunden lang gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols wurde das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (250 g Kieselgel, Laufmittel: Dichlormethan mit 1 bis 5% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 2.4 g (48% der Theorie),

C17H22N2O5 (334.4)

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

e) 3-Amino-4-methylaminophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

2.4 g (7.2 mMol) 4-Methylamino-3-nitrophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden in 100 ml Methanol bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoffdruck katalytisch hydriert (10% Palladium auf Kohle). Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.1 g (96% der Theorie),

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

f) 3-(4-Cyanophenoxyacetylamino)-4-methylaminophenyl-
(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

620 mg (3.5 mMol) 4-Cyanophenoxyessigsäure und 570 mg
(3.5 mMol) 1,1'-Carbonyl-diimidazol wurden in 50 ml Tetrahy-
drofuran 15 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde 1.0 g
(3.28 mMol) 3-Amino-4-methylaminophenyl-(1-methoxycarbonylme-
thyl-cyclohex-1-yl)-keton hinzugefügt und weitere 4 Stunden
lang gekocht. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft
und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie
(150 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan mit 0 bis 2% Etha-
nol) gereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (93% der Theorie),

C₂₆H₂₉N₃O₅ (463.5)

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

g) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-
(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

1.4 g (3.02 mMol) 3-(4-Cyanophenoxyacetylamino)-4-methyl-
aminophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton
wurden in 50 ml Eisessig eine Stunde lang zum Rückfluß er-
hitzt. Dann wurde der Eisessig abdestilliert, der Rückstand mit
20 ml Wasser versetzt und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch
gestellt. Diese Lösung wurde dreimal mit je 20 ml Dichlormethan
extrahiert, die organischen Extrakte getrocknet und eingeengt.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie
(100 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan mit 0 bis 2% Etha-
nol) gereinigt.

Ausbeute: 700 mg (52% der Theorie),

C₂₆H₂₇N₃O₄ (445.5)

h) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-
(1-ethoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 700 mg (1.57 mMol) 1-Me-
thyl-2-(4-cyanophenoxyoxymethyl)-benzimidazol-5-yl-(1-methoxy-
carbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton mit ethanolischer Salzsäure
und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 390 mg (50% der Theorie),

C₂₇H₃₂N₄O₄ (476.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 477

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): 1.10 (t, 3H); 1.0-2.15 (m, 10H); 3.36 (s, 3H); 3.90 (s, 2H); 3.94 (q, 2H); 5.60 (s, 2H); 7.25-7.40 (m, 3H); 7.56-7.75 (m, 2H); 7.90 (d, 2H); 9.20 (breites s, 4H) ppm.

Beispiel 125

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-tert.butyl-keton-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-tert.butyl-keton, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

C₂₁H₂₅N₅O (363.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 364

Beispiel 126

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-(1-methylcyclopent-1-yl)-keton-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-(1-methylcyclopent-1-yl)-keton, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 63.5 % der Theorie,

C₂₃H₂₇N₅O (389.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 390

Beispiel 127

2-[(4-Amidinophenyl)sulfinylmethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Eine Lösung aus 0.15 g (0.27 mMol) 2-[(4-Amidinophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid in 10 ml Essigsäure wurde mit 0. ml (ca. 0.81 mMol) 30%iger Wasserstoffperoxidlösung versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 Tagen gab man weitere 0.18 ml Wasserstoffperoxidlösung zu und rührte weitere zwei Tage nach. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 10:1 bis 4:1) gereinigt. Ausbeute: 58 % der Theorie,

C₂₇H₂₆N₄O₄S₂ (534.66)

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 535

Beispiel 128

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)sulfonylmethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Eine Lösung aus 0.40 g (0.70 mMol) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid in 10 ml Ameisensäure wurde mit 2 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, wobei die gewünschte Verbindung als beigefarbener Feststoff (mit etwas 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)sulfinylmethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid verunreinigt) erhalten wurde.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

C₂₅H₃₁N₆O₅S (513.62)

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/1N Salzsäure
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 514

Beispiel 129

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 5-Amino-6-chlor-nicotinsäuremethylester

Eine Lösung von 1.08 g (5.00 mMol) 6-Chlor-5-nitro-nicotinsäuremethylester (siehe A.H. Berrie, G.T. Newbold, F.S. Spring in J. Chem. Soc., 2590, 1951) in ml absolutem Ethanol wurde sukzessiv mit 0.53 ml (29 mMol) Wasser, 3.2 g (57 mMol) Eisenpulver und 0.030 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Anschließend wurden nochmals gleiche Mengen an Wasser, Eisenpulver und Salzsäure zugegeben und 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Der beim Abkühlen ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Ausbeute: 0.75 g (81% der Theorie) gelbgrüner Feststoff,

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:4)

C₇H₇ClN₂O₂ (186.60)

YEF-Massenspektrum: M⁺ = 186 und 188 (Chlorisotope).

b) 6-Chlor-5-methoxyacetamido-nicotinsäuremethylester

Eine Lösung aus 0.75 g (4.02 mMol) 5-Amino-6-chlor-nicotinsäuremethylester und 0.43 g = 0.35 ml (4.5 mMol) Methoxyacetylchlorid in 20 ml Chlorbenzol wurde eine Stunde bei 110°C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylchlorid/Ethanol = 100:1) gereinigt, erneut im Vakuum eingeengt und anschließend mit Petrolether digeriert. Ausbeute: 0.55 g (53% der Theorie) hellgelber amorpher Feststoff,

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:4)

c) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-methylester

Ein Gemisch aus 0.53 g (2.05 mMol) 6-Chlor-5-methoxyacetamido-nicotinsäuremethylester und 0.42 g (1.0 mMol) Lawessons Reagenz wurde 16 Stunden in 25 ml Xylool unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 100:1) gereinigt und erneut im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 0.33 g (67% der Theorie) gelber amorpher Feststoff,

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:4)

d) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure

Ein Gemisch aus 1.1 g (4.62 mMol) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-carbonsäuremethylester und 9.2 ml 2N Natronlauge wurden in 50 ml Ethanol eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 9.2 ml 2N Salzsäure zugegeben, der Alkohol wurde abdestilliert, und es wurde mit 20 ml Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert, der daraufhin ausfallende beige-farbige Niederschlag abfiltriert, anschließend mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.03 g (100% der Theorie),

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

e) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonyethyl)-amid

Eine Suspension aus 1.03 g (4.62 mMol) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure in 40 ml Methylenchlorid wurde mit 1.6 g = 1.0 ml (13.5 mMol) Thionylchlorid versetzt und 90 Minuten am Rückfluß gekocht, dabei löste sich der Feststoff allmählich auf. Nach Abdestillieren der flüssigen Komponenten wurde das Rohprodukt noch zweimal in Methylenchlorid aufgenommen und nochmals konzentriert. Das so erhaltene rohe Säurechlorid (1.2 g) wurde in 40 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, zu einem Gemisch aus 0.94 g (4.86 mMol) N-(2-Ethoxy-

carbonylethyl)anilin und 2.1 ml (13.8 mMol) Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 200 ml Essigester verdünnt, mit 100 ml 14%iger Kochsalz-Lösung gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.57 g (87% der Theorie) gelbes Öl,

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f) 2- [N- (4-Cyanophenyl) -aminomethyl]-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Ein Gemisch aus 1.54 g (3.85 mMol) 2-Methoxymethyl-thiazolo-[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid und 4.3 ml (4.3 mMol) einer 1 molaren Lösung aus Bortribromid in Methylenchlorid wurde in weiteren 30 ml Methylenchlorid gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 40 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt (1.9 g) wurde in 15.0 ml N,N-Diisopropyl-ethylamin aufgenommen, mit 0.50 g (4.2 mMol) 4-Aminobenzonitril versetzt und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mit 100 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 35:65 bis 1:1) gereinigt und erneut im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 0.45 g (24% der Theorie) gelber amorpher Feststoff,

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

g) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

0.39 g (0.803 mMol) 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 40 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 5 Stunden erst bei 0°C und dann bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnenschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 30°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand in 40 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 0.5 g Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 78 % der Theorie gelber Schaum,

C₂₆H₂₆N₆O₃S (502.60)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 503

Beispiel 130

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-2-mercpto-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Lösung aus 6.5 g (19 mMol) 3-Amino-4-methylamino-benzosäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und 4.5 g (22.8 mMol) N,N'-Thiocarboxyldiimidazol wurden unter Stickstoffatmosphäre in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, 4 Stunden auf 90°C erhitzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Petroleum/Essigester = 100:0 bis 65:35) gereinigt.

Ausbeute: 6.8 g (93 % der Theorie) beigefarbener, kristalliner Feststoff,

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester)

b) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Lösung aus 1.30 g (3.4 mMol) 1-Methyl-2-mercaptopo-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, 0.52 g (3.74 mMol) Kaliumcarbonat und 0.66 g (3.4 mMol) 4-Brommethylbenzonitril wurden in 40 ml absolutem Ethanol gelöst, 4 Stunden bei 60°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 40 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels fiel die gewünschte Verbindung als beige-weißer Feststoff an.

Ausbeute: 1.8 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Essigester)

c) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

1.5 g (3.0 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 80 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 6.5 Stunden erst bei 0°C, dann bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnenschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 30°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand in 80 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 1.0 g (10.5 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1 bis 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 78 % der Theorie hellbeigefarbener Feststoff,

C₂₈H₂₉N₅O₃S (515.63)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 516
 $(M+H+Na)^{++}$ = 269.7
 $(M+2H)^{++}$ = 258.7

Beispiel 131

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$ (487.58)

R_f -Wert: 0.23 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige Kochsalz-Lösung = 6:4)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 488
 $(M+Na)^+$ = 510
 $(M+Na+H)^{++}$ = 255.6

Beispiel 132

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-propargyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-propargyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

$C_{25}H_{28}N_6O_3$ (460.6)

R_f -Wert: 0.094 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 461
 $(M+H+Na)^{++}$ = 242
 $(M+2H)^{++}$ = 231

Beispiel 133

1-Methyl-2-[2-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidino-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säure-n-hexylester.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C₃₅H₄₂N₆O₅ (626.8)

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 627
(M+Na)⁺ = 649

Beispiel 134

1-Methyl-2-[2-[4-(N-benzoylamidino)phenyl]ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidino-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

C₃₅H₃₄N₆O₄ (602.7)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 603
(M+Na)⁺ = 625

Beispiel 135

1-Methyl-2-[2-[4-(N-nicotinoylamidino)phenyl]ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidino-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-

N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Nicotinsäure-chlorid.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

C₃₄H₃₃N₇O₄ (603.7)

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 604

(M+Na)⁺ = 626

Beispiel 136

1-Cyclopropyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Cyclopropyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

C₃₀H₃₃N₆O₃ (524.6)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 525

(M+H+Na)⁺⁺ = 274

(M+2H)⁺⁺ = 263

Beispiel 137

1-Cyclopropyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Cyclopropyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

C₂₈H₂₈N₆O₃ (496.6)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 497
 $(M+H+Na)^{++}$ = 260
 $(M+Na)^+$ = 519
 $(M+2Na)^{++}$ = 271

Beispiel 138

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-(n-butyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-phenyl)-N-(n-butyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{32}H_{38}N_6O_3$ (554.7)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 555
 $(M+H+Na)^{++}$ = 289
 $(M+2H)^{++}$ = 278

Beispiel 139

1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-chlor-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-2-chlor-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}ClN_6O_3$ (533.1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 533/5
 $(M+H+Na)^{++}$ = 278/9

Beispiel 140

1-Methyl-2-[N-[4-(n-octyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisen-säure-n-octylester.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

C₃₇H₄₆N₆O₅ (654.8)

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 655
(M+H+Na)⁺⁺ = 339
(M+Na)⁺ = 677

Beispiel 141

1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-ethyl-phenyl)-aminomethyl]-benzimi-dazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-2-ethyl-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 61 % der Theorie

C₃₀H₃₄N₆O₃ (526.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 527
(M+H+Na)⁺⁺ = 275
(M+2H)⁺⁺ = 264

Beispiel 142

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-benzylamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-benzylamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₂₄H₂₄N₆O (412.5)

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 413

Beispiel 143

1-Methyl-2-[N-[4-(N-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-carbonylamino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und dem Chlorameisensäureester von Diethylenglycolmonoethylether.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

C₃₄H₄₁N₇O₇ (659.8)

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 660

(M+H+Na)⁺⁺ = 341.7

Beispiel 144

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-

N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure,
Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

C₂₆H₃₀N₈O₃ (502.6)

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 503

(M+H+Na)⁺⁺ = 263

(M+2H)⁺⁺ = 252

Beispiel 145

3-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)-thiomethyl]-imidazo[4,5-b]-pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)-thiomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

C₂₇H₂₈N₆O₃S (516.63)

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 517
(M+H+Na)⁺⁺ = 270

Beispiel 146

3-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

C₂₇H₂₉N₇O₃ (499.58)

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak =
50:45:5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 500
(M+H+Na)⁺⁺ = 261.7

Beispiel 147

3-Methyl-2-[(4-amidinophenyl) -thiomethyl]-imidazo[4,5-b]pyri-
din-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-
hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-Methyl-2-[(4-amidinophenyl) -thiomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

C₂₅H₂₄N₆O₃S (488.56)

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak =
50:45:5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 489
(M+Na)⁺ = 511

Beispiel 148

3-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C₂₅H₂₅N₇O₃ (471.52)

R_f-Wert: 0.19 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak =
50:45:5)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 472
 $(M+Na)^+$ = 494
 $(M+2Na)^{++}$ = 258.6

Beispiel 149

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

2.54 g (6,2 mMol) 3-Nitro-4-methylamino-benzolsulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoffdruck über Palladium/Kohle (10%ig) in einem Gemisch aus 75 ml Ethanol und 75 ml Dichlormethan hydriert. Das so erhaltene rohe 3-Amino-4-methylamino-benzolsulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurde ohne Reinigung in 30 ml Phosphoroxychlorid aufgenommen, dann 1.1 g (6,2 mMol) N-(4-Cyanophenyl)-glycin hinzugefügt und die Mischung zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in ca. 70 ml Wasser unter Kühlung eingetragen und auf diese Weise das überschüssige Phosphoroxychlorid zersetzt. Die so erhaltene Lösung wurde mit festem Natriumcarbonat neutralisiert und dreimal mit je 30 ml Essigester extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (100 g Kieselgel; Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 2:3). Ausbeute: 860 mg (26.8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 188-191°C

$C_{27}H_{27}N_5O_3S$ (517.6)

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 518
 $(M+Na)^+$ = 540

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

C₂₇H₃₀N₆O₄S (534.6)

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 535
(M+H+Na)⁺⁺ = 279

Beispiel 150

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

C₂₅H₃₀N₈O₄S (538.6)

R_f-Wert: 0.09 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)⁺ = 539

Beispiel 151

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 152

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 153

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg

(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 154

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 155

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstgrke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 156

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel 157

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Patentansprüche

1. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel

$R_a - A - \text{Het} - B - \text{Ar} - E$, (I)

in der

A eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder $-\text{NR}_1$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R_1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe darstellt,

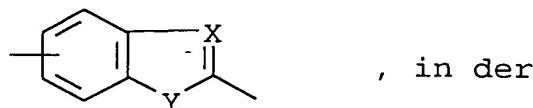
E eine Cyano- oder $R_b\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$ -Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



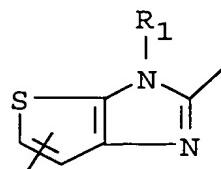
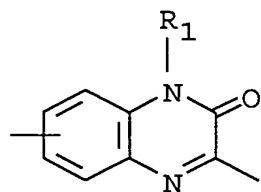
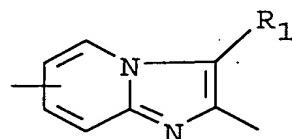
X ein Stickstoffatom und

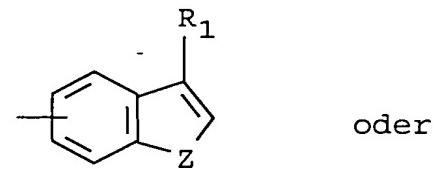
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C₁-6-Alkyl- oder C₃-7-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom, wobei zusätzlich eine oder zwei nichtangulare Methingruppen in dem Phenylteil des vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclus jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

oder X eine gegebenenfalls durch den Rest R₁ substituierte Methingruppe, wobei R₁ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

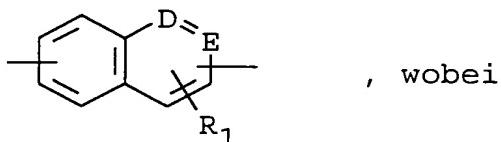
Y ein gegebenenfalls durch eine C₁-6-Alkyl- oder C₃-7-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

oder Het eine Gruppe der Formeln





oder



, wobei

R_1 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

einer der Reste D oder E ein Stickstoffatom und der andere der Reste D oder E eine Methingruppe darstellen,

und R_a eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, wobei die C_{1-3} -Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann,

oder eine R_2NR_3 -Gruppe, in der

R_2 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Phenyl-, Carboxy-, C_{1-6} -Alkyloxycarbonyl-, Benzyl-oxycarbonyl- oder 1H-Tetrazolylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Hydroxygruppe substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe, wobei das zum benachbarten Stickstoffatom stehende α -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, und

R_3 eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine C_{3-6} -Alkenyl- oder Alkinylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der R_2NR_3 -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alk-

oxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Benzyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Imidazolyl- oder Piperidinylgruppe oder

R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxmethyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR₁-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₅-Alkylgruppe darstellt,

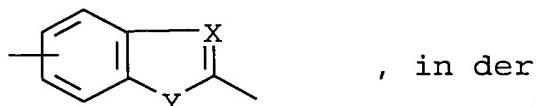
E eine R_bNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



, in der

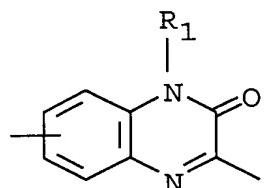
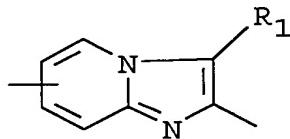
X ein Stickstoffatom und

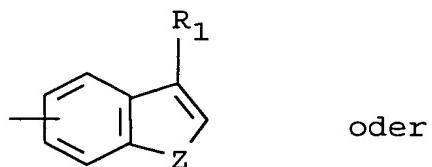
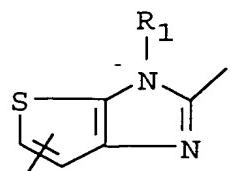
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom, wobei zusätzlich eine oder zwei nichtangulare Methingruppen in dem Phenylteil des vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclus jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

oder X eine gegebenenfalls durch den Rest R₁ substituierte Methingruppe, wobei R₁ wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

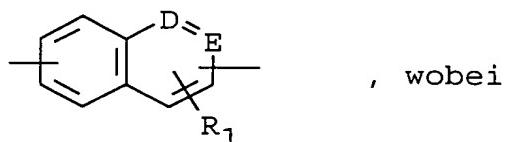
Y ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

oder Het eine Gruppe der Formeln





oder



, wobei

R₁ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

einer der Reste D oder E ein Stickstoffatom und der andere der Reste D oder E eine Methingruppe darstellen,

und R_a eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann,

oder eine R₂NR₃-Gruppe, in der

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₆-Alkyloxycarbonyl-, Benzyl-oxycarbonyl- oder 1H-Tetrazolylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Hydroxygruppe substituierte C₂₋₄-Alkylgruppe, wobei das zum benachbarten Stickstoffatom stehende α-Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, und

R_3 eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine C_{3-6} -Alkenyl- oder Alkinylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der R_2NR_3 -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Benzyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Imidazolyl- oder Piperidinylgruppe oder

R_2 und R_3 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxmethyl- oder C_{1-4} -Alkoxycarbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoffatom oder durch eine $-NR_1$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R_1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

E eine $R_bNH-C(=NH)-$ Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituierte p-Phenylengruppe oder eine 2,5-Thienylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



X ein Stickstoffatom und

Y ein Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

und R_a eine R₂NR₃-Gruppe, in der

R₂ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert ist, und

R₃ eine Phenyl- oder Pyridylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine Carbonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoffatom oder durch eine -NR₁-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

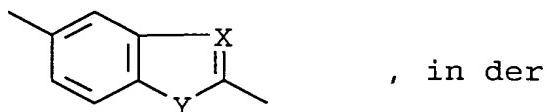
R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

E eine R_bNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C₁₋₁₂-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituierte p-Phenylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



, in der

X ein Stickstoffatom und

Y ein Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

und R_a eine R₂NR₃-Gruppe, in der

R₂ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₆-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist, und

R₃ eine Phenyl- oder 2-Pyridylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-carboxyethyl)-amid,

(b) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid,

(c) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid,

- (d) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (e) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (f) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (g) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (h) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (i) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (j) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (k) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (l) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid und
- (m) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

deren C₁₋₆-Alkylester, deren N-Hydroxy-, N-Benzoyl-, N-(C₁₋₉-Alkoxycarbonyl)- und N-(Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl)-amidino-Derivate, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt.

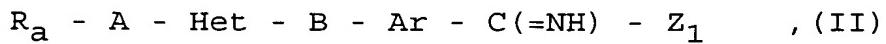
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernder Wirkung, einer thrombinhemmender Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe bedeutet, in der R_b ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Ar, Het und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

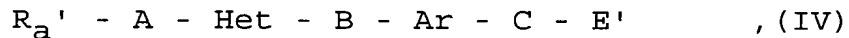
Z_1 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_b' ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R_a -A-Gruppe und E mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, daß die R_a -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist oder die R_a -A-Gruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist und E eine $NH_2-C(=NH)-$ Gruppe darstellt oder die R_a -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E eine $NH_2-C(=NH)-$ Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

die R_a' -A-Gruppe und E' die für die R_a -A-Gruppe und E in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß die R_a' -A-Gruppe eine durch Hydrolse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist oder E' eine durch Hydrolse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)-$ Gruppe überführbare Gruppe darstellt und die R_a' -A-Gruppe die für die R_a -A-Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist oder die R_a' -A-Gruppe eine durch Hydrolse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E' eine durch Hydrolse, Behandeln mit einer

Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt,

mittels Hydrolse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der die $R_a\text{-A}$ -Gruppe und E mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, daß die $R_a\text{-A}$ -Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist oder die $R_a\text{-A}$ -Gruppe die in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist und E eine $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe darstellt oder die $R_a\text{-A}$ -Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E eine $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe darstellt,

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die $R_a\text{-A}$ -Gruppe eine der bei der Definition der $R_a\text{-A}$ -Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Estergruppen enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, E, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

$R_a''\text{-A}$ -Gruppe die für die $R_a\text{-A}$ -Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß die $R_a''\text{-A}$ -Gruppe eine Carboxylgruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R_7 der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der $R_6\text{-CO-O-(R}_5\text{CR}_6)$ -Gruppe für ein Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen

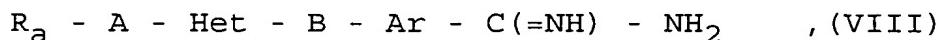
oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_8 der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der $R_6\text{-CO-O-(}R_5\text{CR}_6\text{)}$ -Gruppe für ein Carboxylgruppe und Z_2 eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , A, Het, B und Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

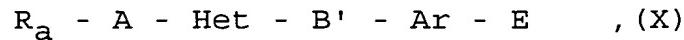


in der

R_5 einen in vivo abspaltbaren Rest und

Z_2 eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

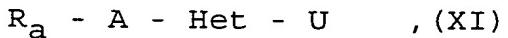


in der

A, E, Ar, Het und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

B' eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Sulfenyl- oder Sulfinylgruppe ersetzt ist, darstellt, oxidiert wird oder

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR₁-Gruppe ersetzt ist, darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

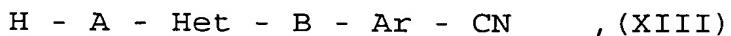


in denen

R_a, A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

einer der Reste U oder V eine HO-, HS-, HOSO-, HOSO₂- oder HNR₁-Gruppe und der andere der Reste eine Z₃CH₂-Gruppe darstellen, wobei R₁ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und Z₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

g. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und R_a eine R₂NR₃-Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

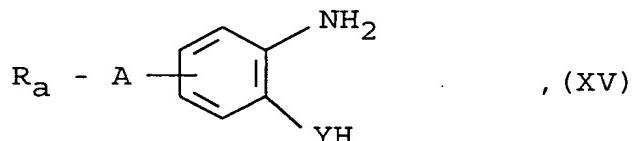
A, B, Het und Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

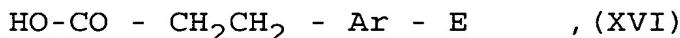
R_2 und R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

h. zur Herstellung einer Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl- oder Benzoxazolylverbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Ethylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , A und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und

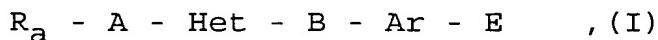
erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Erfindung betrifft neue disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

A, B, Ar, Het und R_a wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine $R_b\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$ -Gruppe darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.